ROBERT KOCH INSTITUT



AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN
ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

39
2020

24. September 2020

Epidemiologisches Bulletin

Abwägung der Dauer von Quarantäne und Isolierung bei COVID-19; Toleranzen gegenüber bioziden Wirkstoffen

Inhalt

Impressum

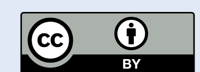
Herausgeber
Robert Koch-Institut
Nordufer 20, 13353 Berlin
Telefon 030 18754–0

Redaktion
Dr. med. Jamela Seedat
Telefon: 030 18754–23 24
E-Mail: SeedatJ@rki.de

Nadja Harendt (Redaktionsassistenz)
Telefon: 030 18754 – 24 55
Claudia Paape, Judith Petschelt (Vertretung)
E-Mail: EpiBull@rki.de

Allgemeine Hinweise/Nachdruck
Die Ausgaben ab 1996 stehen im Internet zur Verfügung:
www.rki.de/epidbull

Inhalte externer Beiträge spiegeln nicht notwendigerweise die Meinung des Robert Koch-Instituts wider.



ISSN 2569-5266



Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.

Abwägung der Dauer von Quarantäne und Isolierung bei COVID-19

Einleitung

Angesichts weltweit zunehmender Fallzahlen und wieder ansteigender Ansteckungszahlen mit SARS-CoV-2 auch in Deutschland ist die konsequente Einhaltung von empfohlenen Maßnahmen zur Verlangsamung der Ausbreitung des Virus in der gesamten Bevölkerung weiterhin erforderlich. Grundlage hierfür bleiben das Abstandhalten, die Einhaltung der Hygienemaßnahmen, das Einhalten von Husten- und Niesregeln, das Tragen von Mund-Nasen-Bedeckung/Alltagsmaske in bestimmten Situationen sowie eine gute Belüftung beim Aufenthalt in geschlossenen Räumen (AHA+L-Regel).

Falls es zu einer SARS-CoV-2-Infektion gekommen ist, stehen individuelle Maßnahmen im Vordergrund: Nach aktuellen Empfehlungen sind dies die rasche, mindestens 10-tägige (Selbst-)**Isolierung** von Erkrankten und Personen, bei denen eine Virusausscheidung festgestellt worden ist, und die 14-tägige **Quarantäne** derjenigen, bei denen nach Kontakt zu einer ansteckenden Person die Wahrscheinlichkeit besteht, dass es zu einer Ansteckung gekommen ist (Kontaktpersonen Kategorie I). Isolierung und Quarantäne haben beide im Infektionsschutzgesetz (§30 IfSG) ihre gesetzliche Grundlage und werden dort unter dem gemeinsamen Überbegriff der „Absonderung“ geführt. Sie unterscheiden sich jedoch grundlegend im Ansatz und in der Zielstellung.

Empfehlungen zur Dauer der Quarantäne und Isolierung erfolgen in Anpassung an den jeweils aktuellen Wissensstand, der sich angesichts der Neuartigkeit von SARS-CoV-2 und der Dynamik des weltweiten Ausbruchsgeschehens kontinuierlich verändert. Die Flexibilität, auf eine sich verändernde Erkenntnislage mit Anpassungen zu reagieren, ist unverzichtbar. Trotz noch nie dagewesener Fokussierung der globalen Forschungsbemühungen auf ein Ausbruchsgeschehen, bleiben jedoch viele Wissenslücken und Unsicherheiten bestehen. Damit einher geht ein unvermeidbares Restrisiko, dessen akzeptable Höhe stets neu abgewogen werden muss.

Maßnahmenlockerungen können positive Effekte erzielen wie etwa Kosteneinsparungen und Akzeptanzerhöhungen. Sie können aber auch mit einer Erhöhung des Ansteckungsrisikos für Dritte einhergehen, falls sich zum Beispiel in Folge einer Verkürzung der Quarantäne- oder Isolierungsdauer vermehrt Personen im öffentlichen Raum bewegen, die eine mögliche Ansteckungsquelle darstellen.

Im Folgenden wird der Unterschied von Quarantäne und Isolierung basierend auf den Grundlagen des Infektionsverlaufs näher erläutert. Erste Ergebnisse aus internen Rechenmodellen des Robert Koch-Instituts (RKI) verdeutlichen, wie sich das Restrisiko einer Infektion Dritter in Abhängigkeit von der Quarantänedauer mit oder ohne abschließende Testung verhält.

Diese Erkenntnisse können als eine Entscheidungsgrundlage in den politischen Abwägungsprozess von Infektionsschutzmaßnahmen gegenüber anderen berechtigten sozialen, gesellschaftlichen und wirtschaftlichen Aspekten in der Pandemiebekämpfung einbezogen werden.

Unterscheidung von Quarantäne und Isolierung

Der Begriff der **Quarantäne** bezieht sich auf die zeitweilige Absonderung **symptomfreier Personen**, bei denen eine Ansteckung wahrscheinlich ist, da sie in Kontakt mit einer ansteckenden Person(en) waren (Exposition).

Während der Quarantäne wird die Entwicklung von Krankheitszeichen mit dem Ziel der frühzeitigen Erkennung einer Infektion von Kontaktpersonen überwacht und das Risiko einer unbemerkten Übertragung auf ein Minimum reduziert. Spätestens beim Auftreten von Krankheitszeichen erfolgt in der Regel eine Laboruntersuchung. Weist diese auf eine Ansteckung hin, schließt sich direkt eine Isolierung an die Quarantäne an (siehe Abb. 1).

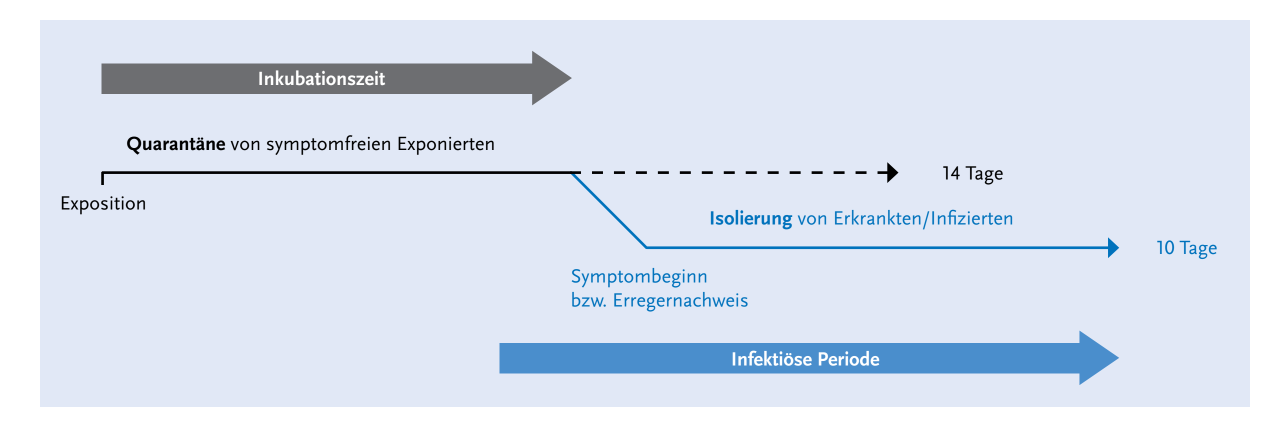


Abb. 1 | Die Quarantäne von Personen, die Kontakt mit einer infizierten Person hatten und selber keine Krankheitssymptome zeigen, und die Isolierung von Erkrankten/nachweisbar Infizierten, sind zwei unterschiedliche Formen der Absonderung. Die Dauer der Quarantäne richtet sich nach der Inkubationszeit, der Periode zwischen Aufnahme des Infektionserregers und dem Auftreten erster Krankheitssymptome. Die Dauer der Isolierung orientiert sich an der infektiösen Periode, d.h. der Phase der Ansteckungsfähigkeit. Die zeitliche Überlappung von Inkubationszeit und infektiöser Periode ist bedingt durch die bereits vor Auftreten der ersten Krankheitssymptome einsetzende Ansteckungsfähigkeit (Erläuterung siehe unter „Grundlagen des Infektionsverlaufs"). Inkubationszeit = Zeit zwischen der Ansteckung und den ersten Symptomen. Exponierte = Personen, die Kontakt mit einer infizierten Person hatten.

Bei der **Isolierung** handelt es sich um die Absonderung von **kranken oder nachweisbar infizierten Personen** (siehe Abb. 1). Durch die Isolierung soll verhindert werden, dass eine infizierte Person in der Zeit, in der sie den Erreger ausscheidet und ansteckend ist, Kontakt zu anderen Personen hat und diese ansteckt.

Beide Formen der Absonderung, sowohl die Quarantäne als auch die Isolierung, haben das gemeinsame Ziel, eine Weiterverbreitung des Infektionserregers zu verhindern.

Grundlagen des Infektionsverlaufs

Zum besseren Verständnis der Konzepte von Quarantäne und Isolierung ist es hilfreich, sich den bisher bekannten Infektionsverlauf anhand von zwei in diesem Zusammenhang entscheidenden Infektionsphasen zu veranschaulichen:

- Die **Inkubationszeit** als Periode zwischen der Aufnahme des Infektionserregers (Ansteckung) und dem Auftreten der ersten Krankheitssymptome bildet die Grundlage für die Dauer der Quarantäne.
- Die **infektiöse Periode** als Phase der Ansteckungsfähigkeit bildet die Grundlage für die Dauer der Isolierung.

Im Fall von SARS-CoV-2 überlappen sich beide Infektionsphasen durch die bereits vor Auftreten der ersten Krankheitssymptome einsetzende Ansteckungsfähigkeit (siehe Abb. 1).

Verlauf der Virusausscheidung

Nach Infektion eines neuen Wirts/Menschen vermehrt sich SARS-CoV-2 zunächst in den Epithelzellen der **oberen Atemwege** (Deckschicht der Atemwegsschleimhaut), so dass es zu einem Anstieg der Viruslast und zur Ausscheidung infektiöser Viren in den oberen Atemwegen kommt. Dies geschieht bereits vor dem Auftreten erster Krankheitssymptome in der sogenannten präsymptomatischen Phase.

Sobald die Viruslast die Nachweisgrenze des eingesetzten diagnostischen Untersuchungsverfahrens überschritten hat, kann das Vorliegen der Infektion labordiagnostisch festgestellt werden, auch wenn die/der Betroffene noch symptomfrei ist. Je empfindlicher das eingesetzte diagnostische Untersuchungsverfahren ist, desto frühzeitiger lässt sich eine SARS-CoV-2-Infektion erkennen.

Die Viruslast in den oberen Atemwegen nimmt zu, bis sie einen maximalen Wert erreicht. Die derzeitige Studienlage deutet darauf hin, dass dieser maximale Wert zeitlich in etwa mit dem Auftreten erster Krankheitssymptome zusammenfällt.[1–4] Anschlie-

ßend erfolgt ein kontinuierlicher Abfall der Viruslast in den Sekreten der oberen Atemwege.

Im Gegensatz dazu erreicht die Viruslast in den **unteren Atemwegen** ihren Spitzenwert mitunter später und fällt generell langsamer ab. Dementsprechend weist eine virologische Diagnostik unter Verwendung von Probenmaterialien der unteren Atemwege, wie z. B. Sputum (Hustenauswurf), oftmals länger positive Untersuchungsergebnisse auf als beispielsweise Abstriche der oberen Atemwege.

Inkubationszeit

Zur Bestimmung der Inkubationszeit einer Infektionskrankheit müssen der Zeitpunkt der Aufnahme des Erregers und der Zeitpunkt des Auftretens von ersten Krankheitssymptomen bekannt sein. Diese Zeitpunkte definieren Beginn und Ende der Inkubationszeit.

Für SARS-CoV-2 wurden entsprechende Daten in mehreren Studien analysiert: Der Median der Inkubationszeit liegt zwischen 5 und 6 Tagen, d. h. nach diesem Zeitraum haben 50 % der Infizierten Symptome entwickelt.[5–11] In verschiedenen Studien wurde berechnet, zu welchem Zeitpunkt 95 % der Infizierten Symptome entwickelt hatten. Das 95. Perzentil der Inkubationszeit lag bei 10–14 Tagen. Bei einem kleinen Teil der Infizierten tritt der Erkrankungsbeginn erst nach Abschluss von 14 Tagen auf.[6–12]

Infektiöse Periode

Die Erkenntnisse zum zeitlichen Verlauf der infektiösen Periode (Zeitdauer der Ansteckungsfähigkeit) von mit SARS-CoV-2 infizierten Personen basieren auf zwei Arten von Untersuchungen:

1. **Epidemiologische (Kontaktnachverfolgungs-) Studien:** Durch Untersuchung von Übertragungsereignissen zwischen Kontaktpersonen wurde gezeigt, dass viele SARS-CoV-2-Übertragungen präsymptomatisch erfolgen, also durch Personen, die noch keine Symptome zeigen. Beispielsweise demonstrierten He et al., dass präsymptomatische Übertragungen für einen Großteil (44 %) von SARS-CoV-2-Übertragungen verantwortlich sind, wobei nur 9 % der Übertragungen mehr als 3 Tage vor Symptombeginn erfolgen.[1,2] Unterschiedliche Studienergebnisse in diesem Kontext sind u. a. auf die unspezifischen Allgemeinsymptome zurückzuführen, die von den Probanden teilweise nicht als Krankheitsbeginn erkannt und berichtet werden. Zudem ist der Symptombeginn in verschiedenen Studien nicht einheitlich – oder gar nicht – definiert. Im Hinblick auf symptomatisch Infizierte können die ermittelten Übertragungsraten auch dadurch beeinflusst werden, dass beim Auftreten erster Symptome Isolierungsmaßnahmen erfolgen und dementsprechend die Ansteckungsrate sinkt.

2. **Virologische Studien:** Ob jemand ansteckend ist, kann näherungsweise im Anschluss an einen molekularbiologischen Virusnachweis untersucht werden, indem versucht wird, die Viren unter Laborbedingungen aus dem Probenmaterial des Patienten anzuzüchten. Der Anzuchterfolg gilt als verlässlichster Hinweis auf eine Ansteckungsfähigkeit und variiert u. a. in Abhängigkeit von der Viruslast und der Qualität der Probennahme (z. B. Abnahmesystem und Transportzeit). Bei präsymptomatischen Personen wurde über eine erfolgreiche Virusanzucht bis 6 bzw. seltener 10 Tage vor Symptombeginn berichtet,[13,14] was auf die Möglichkeit auch frühzeitiger präsymptomatischer Übertragungen hinweist (siehe aber auch Erläuterung zur unscharfen Definition des Symptombeginns unter obigem Punkt 1). Innerhalb der ersten Woche nach Symptombeginn sinkt die Anzuchtwahrscheinlichkeit deutlich ab.[4,14] Sofern eine milde bzw. moderate Erkrankung besteht, gilt die erfolgreiche Anzucht später als 10 Tage nach Symptombeginn als unwahrscheinlich.[4,13,15,16] Schwer erkrankte Patienten stellen eine Ausnahme von dieser Regel dar mit erfolgreicher Virusanzucht bis maximal 20 Tage nach Symptombeginn,[17] ebenso wie immungeschwächte Personen und wenige Einzelfälle.[18,19]

Im Gegensatz zu replikationsfähigem Virus ist die RNA von SARS-CoV-2 bei vielen Patienten noch Wochen nach Symptombeginn mittels PCR-Untersuchung nachweisbar.[20] Dass diese positiven PCR-Ergebnisse bei genesenen Patienten nicht mit Ansteckungsfähigkeit gleichzusetzen ist, wurde in mehreren Analysen gezeigt, bei denen parallel zur PCR-Untersuchung eine Anzucht von SARS-CoV-2 in der Zellkultur durchgeführt wurde[4,13,15,16] (siehe Abb. 2).

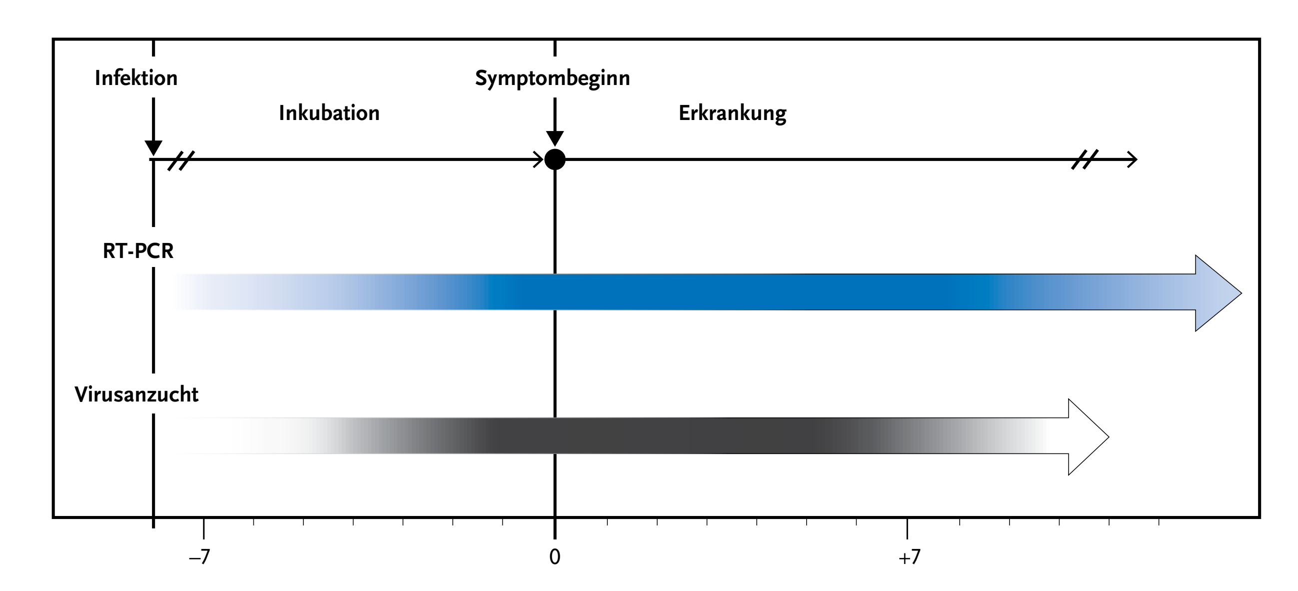


Abb. 2 | Orientierende Veranschaulichung des Zeitverlaufs klinischer, virologischer und diagnostischer Parameter bei einer SARS-CoV-2-Infektion entsprechend derzeitigem Wissensstand. Die Infektionsverläufe können sich von Fall zu Fall, z. B. in Abhängigkeit von Vorerkrankungen, relevant unterscheiden. Der Median der Inkubationszeit liegt bei 5–6 Tagen, das 95. Perzentil bei 10–14 Tagen. Angaben zur Virusanzucht beziehen sich auf Sekrete der oberen Atemwege von mild bzw. moderat erkrankten Menschen mit normalem Immunstatus.[4,13,14,16] Unter anderen Bedingungen, wie z. B. bei schwerer Erkrankung, ist eine erfolgreiche Virusanzucht bis zu 20 Tage nach Symptombeginn beschrieben.[17–19] RT-PCR = Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion.

Abwägung der Dauer von Quarantäne und Isolierung

Quarantänedauer

Die aktuelle Empfehlung des RKI sieht vor, dass sich Personen, die engen Kontakt zu einer mit SARS-CoV-2 infizierten Person hatten, für 14 Tage in Quarantäne begeben. Gerechnet wird ab dem letzten Tag, an dem Kontakt zu einer ansteckenden Person bestand.

Hintergrund ist, dass ein relevanter Anteil der Ansteckungen schon vor dem Auftreten von Krankheitssymptomen stattfindet. Die Quarantäne dient somit in erster Linie der Verhinderung einer unbemerkten Übertragung von SARS-CoV-2 durch infizierte Kontaktpersonen in der präsymptomatischen Phase. Wenn es zu einer Erkrankung einer sogenannten „ansteckungsverdächtigen" Person kommt, wird durch die Einhaltung der Quarantäne der Kreis möglicherweise exponierter Kontaktpersonen auf ein Minimum reduziert, wodurch eine effiziente Unterbrechung der Infektionskette möglich wird (siehe Abb. 3).

Die Dauer der Quarantäne richtet sich dabei nach der Inkubationszeit: Bei einem Großteil der Infizierten beträgt die Inkubationszeit, also die Zeit bis zum Auftreten erster Krankheitssymptome, weniger als 14 Tage (95. Perzentil: 10–14 Tage).

Eine Übertragung durch infizierte Personen, die nie Symptome entwickeln und dennoch Viren ausscheiden, spielt nach derzeitigem Kenntnisstand eine untergeordnete Rolle.

Die aktuelle Empfehlung einer 14-tägigen Quarantäne steht im Einklang mit den gültigen Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO), des Europäischen Zentrums für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC), des US Centers for Disease Control and Prevention (US CDC) und der Mehrzahl europäischer und asiatischer Länder.

Verkürzung der Quarantänedauer

Eine zeitliche Verkürzung der Quarantänedauer geht grundsätzlich mit einem größeren Risiko der Ansteckung weiterer Personen einher.

Bei Verkürzung der Quarantäne erhöht sich der Anteil von Personen, die erst nach Abschluss der Quarantäne erkranken oder beginnen, Virus auszuscheiden, und somit zur Ansteckungsquelle für andere Personen werden können.

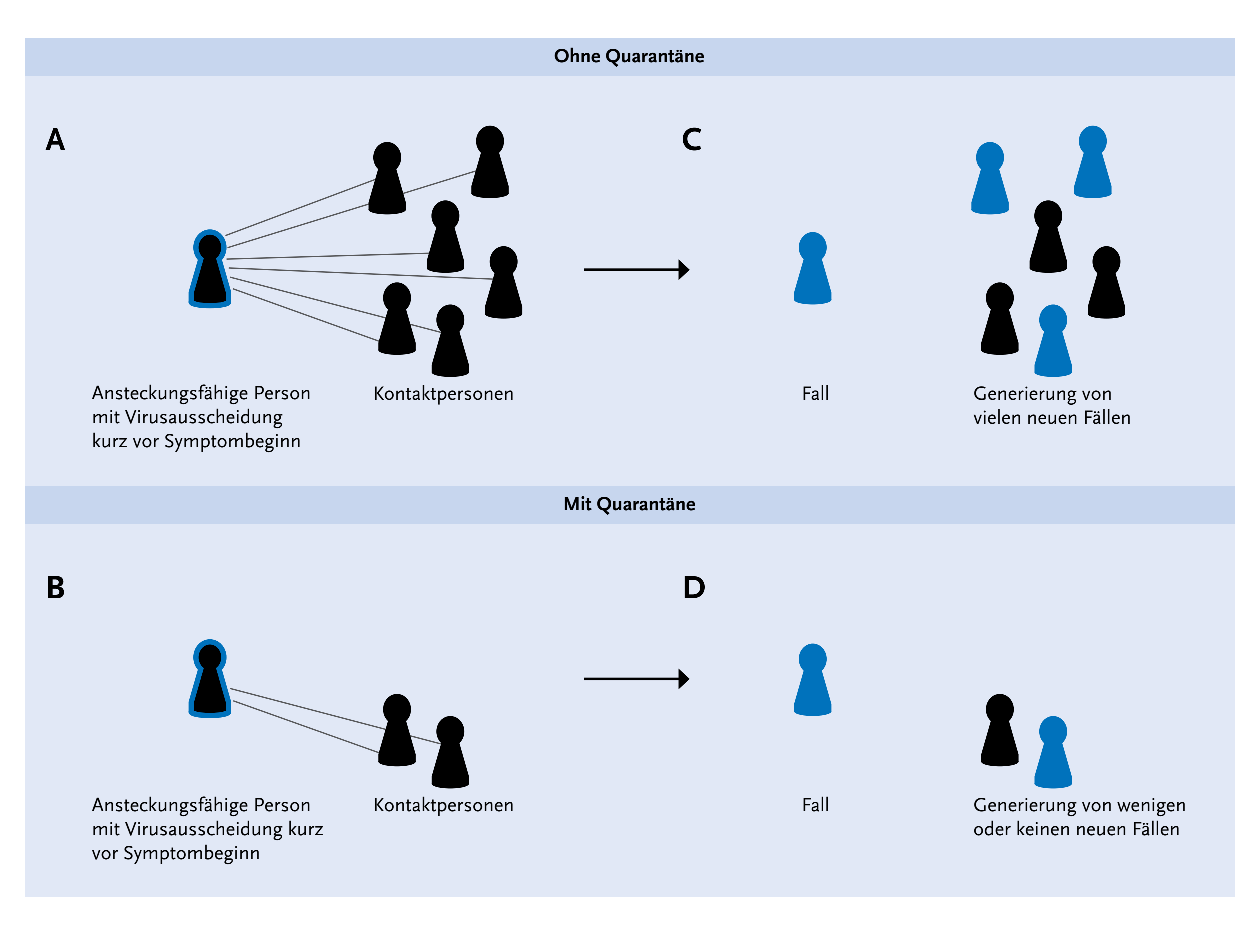


Abb. 3 | Veranschaulichung des Grundprinzips der Quarantäne: Die Reduktion der Anzahl an Kontaktpersonen insbesondere in der präsymptomatischen Phase mit Virusausscheidung vor Symptombeginn (Vergleich *A ohne Quarantäne* und *B mit Quarantäne*) führt zu einer Reduktion der Infektionsübertragungen (Vergleich *C ohne Quarantäne* und *D mit Quarantäne*).

Rechenbasierte RKI-interne Modellierungen, welche kontinuierlich auf Basis der dynamischen Datenlage weiterentwickelt werden, deuten auf Folgendes hin: Eine PCR-Untersuchung vor Quarantäneende könnte durch Erkennung prä- bzw. asymptomatischer Virusausscheidung die derzeitige Quarantänedauer von 14 Tagen verkürzen. Eine wesentliche Voraussetzung hierfür wären eine ausreichende Untersuchungskapazität und die zeitnahe Verfügbarkeit des Untersuchungsergebnisses.

Unter den für die Modellierungen gemachten Annahmen ist der Anteil der Fälle, der nach Quarantäneabschluss ansteckungsfähig ist und somit zu möglichen Neuansteckungen führen könnte, nach 10 Tagen mit abschließender PCR-Untersuchung in etwa äquivalent zu dem Anteil nach 14 Tagen ohne Untersuchung. Das heißt, dass es unter den Personen mit negativem PCR-Untersuchungsergebnis nach 10 Tagen ebenso viele ansteckende Personen gibt wie nach 14 Tagen ohne PCR-Untersuchung.

Würde **keine** abschließende PCR-Untersuchung nach 10-tägiger Quarantäne erfolgen, so wäre das Risiko des Auftretens von Fällen nach Quarantäneabschluss in etwa dreimal höher als bei 14-tägiger Quarantäne ohne Untersuchung. Bei einer Verkürzung auf 5 Tage **mit** abschließender PCR-Untersuchung ist das Risiko im Mittel mindestens dreimal höher als bei 14-tägiger Quarantäne ohne PCR-Untersuchung.

Rechnerisch kommen bei einer kombinierten Strategie aus Quarantäne und PCR-Untersuchung folgende beide Mechanismen erst ab Tag 10 hinreichend zum Tragen:

a) **Infektionsverlauf:** Je weiter die Quarantänedauer – und damit der mögliche Infektionsverlauf – zeitlich voranschreitet, desto höher wird die Wahrscheinlichkeit, dass die infizierten Personen bis dahin Symptome entwickeln und einer Isolierung zugeführt werden.

b) **Sensitivität der Laboruntersuchung:** Je weiter die Quarantänedauer zeitlich voranschreitet, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit eines Virusnachweises bei Infizierten und entsprechend aussagekräftiger ist ein negatives Untersuchungsergebnis (siehe Abb. 2, RT-PCR). Somit können infizierte, aber (noch) symptomfreie Personen mit positivem Untersuchungsergebnis einer Isolierung zugeführt werden, bis sie nicht mehr ansteckungsfähig sind, während Personen mit negativem Untersuchungsergebnis ggf. vor Ablauf der 14 Tage aus der Quarantäne entlassen werden könnten.

Zu beachten ist dabei, dass jede Verkürzung der Quarantänedauer mit einer Zunahme der Unsicherheiten in der Daten- und Rechengrundlage einhergeht. Diese beruhen auf Unterschieden im Infektionsverlauf zwischen Personen: Bei einer kürzeren Quarantänedauer, beispielsweise von nur 5 Tagen, ist die Unsicherheit darüber, bei wie vielen Personen durchschnittlich bereits Symptome erwartet werden, maximal (siehe Punkt a). Bei kombinierten Quarantäne- und Teststrategien kommt zudem noch die Testsensitivität hinzu. Zum Beispiel ist die Nachweisbarkeit des Virus bei stark verkürzter Quarantäne schlecht (siehe Punkt b). Beide Unsicherheiten steigen also mit zunehmender Verkürzung der Quarantänedauer und potenzieren sich gegenseitig.

Isolierungsdauer

Die aktuelle Empfehlung des RKI zur Isolierungsdauer sieht ein differenziertes Vorgehen je nach Krankheitsschwere vor. Bei **leichten** (bzw. asymptomatischen) **Verläufen** werden mindestens 10 Tage ab Symptombeginn (bzw. Erreger-Erstnachweis) bei mindestens 48 Stunden Symptomfreiheit empfohlen. Bei **schweren Verläufen** und geriatrischen Fällen in Altenpflegeeinrichtungen wird zusätzlich zu den genannten zeitlichen Kriterien eine PCR-Untersuchung inkl. möglicher Ct-Wertbestimmung gefordert (s. Text-Box); immungeschwächte Personen erfordern eine Einzelfallbeurteilung.

Die Ursache für diese vergleichsweise komplexe Regelung zur Isolierungsdauer liegt in der Abhängigkeit der Dauer der Ansteckungsfähigkeit von unterschiedlichen Faktoren wie Krankheitsschwere, biologischem Alter und Immunstatus, die sich alle – ebenso wie die Ansteckungsfähigkeit selbst – schwer berechnen lassen.

Grundsätzlich hängt die Ansteckungsfähigkeit von der Menge replikationsfähiger Viruspartikel in übertragungsrelevanten Ausscheidungen ab.

Aussagekraft unterschiedlicher Virusnachweisverfahren

Als Goldstandard der Virusdiagnostik kann die PCR-Untersuchung mit hoher Präzision und niedrigen Nachweisgrenzen für genomische SARS-CoV-2-RNA in klinischen Proben gelten. Der Nachweis des SARS-CoV-2-Genoms stellt allerdings keinen unmittelbaren Beleg der Ansteckungsfähigkeit eines Patienten dar, da nicht jedes Genom repräsentativ für ein infektiöses Viruspartikel ist. *In-vitro*-Daten weisen auf ein Verhältnis von 10:1 bis 100:1 zwischen genomischer RNA und infektiösen Viruspartikeln hin.

In klinischen Proben können infektiöse Viruspartikel durch Virusvermehrung in der Zellkultur nachgewiesen werden. Der Erfolg einer Anzucht ist abhängig von der Virusmenge. Die Anzüchtbarkeit des Virus aus Probenmaterial der Atemwege gilt als gegenwärtig beste Näherung für die Einschätzung einer Ansteckungsfähigkeit. Der Nachweis von Viruswachstum in Zellkultur ist methodisch jedoch aufwendig, dauert mehrere Tage und erfordert für SARS-CoV-2 in Deutschland ein Labor der biologischen Sicherheitsstufe 3.

Es konnte beobachtet werden, dass bei Patienten ohne bekannte Immunsuppression noch Wochen nach Symptombeginn geringe Mengen Virusgenom in Proben aus den Atemwegen nachweisbar sind. Bisherige Studien deuten darauf hin, dass diese in der Regel geringen Genomlasten (unter Berücksichtigung von analytischen und präanalytischen Details Ct-Werte > 30 entsprechend 250 Genomkopien/ml RNA-Eluat, siehe separate Text-Box) nicht mit einer Anzüchtbarkeit von SARS-CoV-2 in Zellkultur korrelieren.

Darüber hinaus gibt es Überlegungen, bei Verfügbarkeit geeigneter Tests, Antigen-Nachweisverfahren zu verwenden, um die Ansteckungsfähigkeit auf

einfachem Wege abzuschätzen. Antigen-Nachweisverfahren weisen Virus-Proteine durch eine Antigen-Antikörperreaktion nach, wobei ein eingesetzter Antikörper eine Farb- oder Fluoreszenzreaktion auslöst. Dieses Verfahren umfasst in der Regel keinen Vervielfältigungsschritt, wodurch es deutlich weniger empfindlich ist und für positive Reaktionen höhere Viruskonzentrationen erforderlich sind. Eine Quantifizierung ist bei vielen dieser Tests nicht möglich (Ja-/Nein-Reaktion). Zielt die Untersuchung auf den Nachweis höherer Virusmengen ab, ist dies jedoch auch nicht unbedingt nötig. Bei bestätigter Korrelation zwischen einem negativen Ergebnis im Antigen-Nachweis und fehlender Ansteckungsfähigkeit bzw. Anzüchtbarkeit des Virus könnte sich dieses Verfahren daher für bestimmte Einsatzgebiete zu einer einfachen, schnell durchführbaren Untersuchung entwickeln. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die sachgerechte Bewertung der Ergebnisse Kenntnisse über die Möglichkeiten und Grenzen des Verfahrens erfordert.

Interpretation von Ct-Werten

Die real-time PCR ist dazu geeignet, semi-quantitative Aussagen zu treffen. Je mehr SARS-CoV-2 RNA in einer Probe enthalten ist, desto weniger PCR-Zyklen müssen erfolgen, damit das während der PCR erzeugte Fluoreszenzsignal die Schwelle der Detektierbarkeit überschreitet. Den Zyklus, bei dem das Fluoreszenzsignal detektiert wird, nennt man Ct-Wert *(Cycle threshold)* oder Cq-Wert *(Cycle quantification)*. Obwohl bei verschiedenen real-time PCR-Untersuchungsverfahren eine definierte Menge SARS-CoV-2-Genom sehr gut vergleichbare Ct-Werte ergeben sollte, können Schwankungen durch unterschiedliche Protokolle der Probenaufarbeitung und durch die Verwendung unterschiedlicher Reagenzien und PCR-Zykler entstehen. Auch die Qualität des Untersuchungsmaterials ist zu berücksichtigen.

Eine besondere Rolle spielt die sachgerechte Bewertung der Ct-Werte. Es ist zu beachten, dass verschiedene Faktoren auf die Quantifizierung mittels real-time PCR Einfluss nehmen. Dazu zählen bei der SARS-CoV-2-Diagnostik die Qualität der Probennahme (Ist ausreichend Material an den Tupfer gelangt, um einen Virusnachweis zu ermöglichen?), die Anwesenheit von PCR-Inhibitoren (Werden die Ct-Werte fälschlicherweise zu höheren Werten verschoben?) und die Bezugsgröße (Auf welche Menge klinischer Probe wird der Ct-Wert bezogen?). Die beiden ersten Fragen können durch die Verwendung geeigneter Kontrollen beantwortet werden. Als Bezugsgröße quantitativer Angaben wird häufig das Volumen an Flüssigkeit angegeben, in dem der Tupfer vor der RNA-Extraktion ausgeschüttelt wird. Die Beteiligung an Ringversuchen ermöglicht die Kontrolle der in einem Labor erzielten Ergebnisse und den Bezug auf Standards.

Bei niedrigen Genomlasten (d. h. hohen Ct-Werten) ist es ohne weitere Kenntnisse zu den Umständen der Probennahme nicht möglich eine Aussage darüber zu treffen, ob sich der Patient in der frühen Phase des Infektionsgeschehens befindet und an den folgenden Tagen höhere Virusmengen produzieren könnte. Für die Beurteilung müssen folglich weitere Kriterien, wie z. B. eine bekannte Exposition bzw. die klinische Symptomatik, herangezogen und ggf. wiederholte Verlaufsproben untersucht werden. Da bei niedrigen Genomlasten die Varianz bei der real-time PCR zunehmen kann, sind exakte quantitative Aussagen schwierig zu treffen.

Soll die quantitative PCR dazu verwendet werden, eine mögliche Ansteckungsfähigkeit eines SARS-CoV-2-infizierten Patienten abzuschätzen, erfordert es ferner die Korrelation der nachgewiesenen Genomanzahl mit der Anzahl replikationskompetenter Viruspartikel, bzw. der Wahrscheinlichkeit, mit der aus derselben Probe SARS-CoV-2 in der Zellkultur anzüchtbar ist. Dies kann durch systematische Vergleiche der Genomlasten und der Anzüchtbarkeit der Viren aus derselben klinischen Probe in Zellkultur abgeschätzt werden. Die in der Literatur kursierenden Daten deuten auf eine minimal erforderliche Genomlast von 10^6 bis 10^7 Genome/ml Probe hin, damit die Virusanzucht gelingen kann.

Verkürzung der Isolierungsdauer

Nach RKI-internen Modellierungen und im Einklang mit veröffentlichten Daten,[14] ist bei leichten Verläufen die größte Abnahme der Ansteckungsfähigkeit zwischen Tag 5 und 10 nach Symptombeginn zu beobachten. Eine Verkürzung der Isolierungsdauer auf weniger als 10 Tage würde daher im Umkehrschluss mit einer entsprechend großen Risikozunahme einhergehen. Nach Tag 10 besteht dagegen nur in vereinzelten Fällen eine länger anhaltende Ausscheidung infektiöser Viruspartikel.

Bei schweren Verläufen und älteren Personen können infektiöse Viruspartikel durchaus länger ausgeschieden werden. Deshalb ist hier teils eine längere Isolierungsdauer nötig und es empfiehlt sich eine PCR-Untersuchung als zusätzliches diagnostisches Kriterium vor Beendigung der Isolierung.

Die Hinzunahme von virologischen Parametern (z. B. PCR-Untersuchungen inkl. Ct-Wertbestimmung zur quantitativen Bewertung der Viruslast oder alternativ Antigen-Nachweise bei hinreichender Sensitivität, siehe oben) für die Verkürzung der Isolierungsdauer auf vereinzelt weniger als 10 Tage, wird als Option derzeit diskutiert, muss aber die genannten Grundlagen der Bewertung berücksichtigen.

Fazit

Die positiven Effekte einer Verkürzung der Quarantäne- oder Isolierungsdauer von derzeit 14 bzw. 10 Tagen gehen mit einem erhöhten Risiko auf individueller und Bevölkerungsebene einher.

Unter der Zielstellung keiner Erhöhung des Restrisikos, ist eine Verkürzung der Quarantänedauer mit abschließender PCR-Untersuchung möglich, das Potenzial der Verkürzung allerdings auf wenige Tage begrenzt. Eine Quarantänedauer von unter 10 Tagen geht trotz abschließender PCR-Testung mit einem höheren Restrisiko einher. Die Ergänzung einer labordiagnostischen Verlaufsuntersuchung zum möglichen Ausgleich dieser Risikoerhöhung erzeugt darüber hinaus zusätzliche Kosten, benötigt Zeit und ist logistisch aufwendig.

Die Abwägung dieser Faktoren gegenüber den anderen berechtigten sozialen, gesellschaftlichen und wirtschaftlichen Aspekten einer Verkürzung von Quarantäne- und Isolierungsdauer ist Gegenstand politischer Entscheidungsprozesse.

Literatur

1 He, X., et al., Author Correction: Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med, 2020. 26(9): p. 1491–1493.

2 He, X., et al., Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. Nat Med, 2020. 26(5): p. 672–675.

3 Munster, V.J., et al., Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2. Nature, 2020. 585(7824): p. 268–272.

4 Wolfel, R., et al., Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature, 2020. 581(7809): p. 465–469.

5 Backer, J.A., D. Klinkenberg, and J. Wallinga, Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20–28 January 2020. Euro Surveill, 2020. 25(5).

6 Lauer, S.A., et al., The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Ann Intern Med, 2020. 172(9): p. 577–582.

7 Li, Q., et al., Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med, 2020. 382(13): p. 1199–1207.

8 McAloon, C., et al., Incubation period of COVID-19: a rapid systematic review and meta-analysis of observational research. BMJ Open, 2020. 10(8): p. e039652.

9 Qin, J., et al., Estimation of incubation period distribution of COVID-19 using disease onset forward time: A novel cross-sectional and forward follow-up study. Sci Adv, 2020. 6(33): p. eabc1202.

10 Wei, X., et al., Transmission of corona virus disease 2019 during the incubation period may lead to a quarantine loophole. medRxiv, 2020.

11 Yang, L., et al., Estimation of incubation period and serial interval of COVID-19: analysis of 178 cases and 131 transmission chains in Hubei province, China. Epidemiol Infect, 2020. 148: p. e117.

12 Linton, N. M., et al., Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. J Clin Med, 2020. 9(2).

13 Arons, M. M., et al., Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. N Engl J Med, 2020. 382(22): p. 2081–2090.

14 Singanayagam, A., et al., Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. Euro Surveill, 2020. 25(32).

15 Bullard, J., et al., Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. Clin Infect Dis, 2020.

16 Covid-Investigation Team, Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. Nat Med, 2020. 26(6): p. 861–868.

17 van Kampen, J. J. A., et al., Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): duration and key determinants. medRxiv, 2020.

18 National Centre for Infectious Diseases and Chapter of Infectious Disease Physicians / Academy of Medicine in Singapore, Position Statement: Period of Infectivity to Inform Strategies for De-isolation for COVID-19 Patients. 2020.

19 Liu, W. D., et al., Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. J Infect, 2020. 81(2): p. 318–356.

20 Zheng, S., et al., Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. BMJ, 2020. 369: p. m1443.

Autorinnen und Autoren

[a] Dr. Max von Kleist | [b] Dr. Bettina Ruehe | [c] Dr. Djin-Ye Oh | [b] Prof. Dr. Andreas Nitsche | [d] Prof. Dr. Walter Haas | [d] Dr. Anna Stoliaroff-Pépin | [d] Dr. Tim Eckmanns | [d] Dr. Muna Abu Sin | [a] Wiep van der Toorn | [e] Dr. Mirjam Jenny | [c] Prof. Dr. Martin Mielke | [b] Dr. Christian Herzog | Prof. Dr. Lothar H. Wieler

Robert Koch-Institut:

[a] Methodenentwicklung und Forschungsinfrastruktur

[b] Zentrum für Biologische Gefahren und spezielle Pathogene

[c] Abteilung für Infektionskrankheiten

[d] Abteilung für Infektionsepidemiologie

[e] Projektgruppe

Ansprechpartner: KleistM@rki.de

Empfohlene Zitierweise

Kleist M, Ruehe B, Oh DY, Nitsche A, Haas W, Stoliaroff-Pépin A, Eckmanns T, Abu Sin M, van der Toorn W, Jenny M, Mielke M, Herzog C, Wieler LH: Abwägung der Dauer von Quarantäne und Isolierung bei COVID-19

Epid Bull 2020;39:3–11 | DOI 10.25646/7140

(Dieser Artikel ist online vorab am 23.9.2020 erschienen.)

Interessenkonflikt

Die Autorinnen und Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Bedeutung und Häufigkeit von Toleranzen gegenüber bioziden Wirkstoffen in Antiseptika und Desinfektionsmitteln

Zusammenfassung

Infektionserreger, die nosokomiale Infektionen verursachen, können auch gegenüber ausgewählten bioziden Wirkstoffen in Antiseptika und Desinfektionsmitteln unempfindlicher werden. In dieser Literaturstudie wird am Beispiel von Chlorhexidindigluconat (CHG) gezeigt, dass bei 20 von bisher 78 untersuchten Bakterienspezies (25,6 %) eine starke Erhöhung der Toleranz ausgelöst werden kann (MHK-Anstieg: > 4-fach). Sie war am stärksten bei *Escherichia coli* (MHK-Anstieg: bis zu 500-fach erhöht) oder *Serratia marcescens* (MHK-Anstieg: bis zu 128-fach erhöht). Gegenüber Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, Povidon-Iod (PVP-Iod), Natriumhypochlorit, Peressigsäure, Wasserstoffperoxid und Glutaraldehyd wurde bislang keine relevante und stabile Toleranzentwicklung beschrieben.

Um den Selektionsdruck zu reduzieren, sollten zur Hautantiseptik nur Produkte auf Basis von Alkohol mit Zusatz eines nachweislich wirksamen zusätzlichen Wirkstoffs verwendet werden, für den in der verwendeten Konzentration ein Patientennutzen in der Literatur beschrieben ist, z. B. CHG (niedrigere Raten an Wundinfektionen bzw. Sepsis). Zur Wundantiseptik weisen Wasserstoffperoxid, Natriumhypochlorit sowie PVP-Iod das niedrigste Potenzial zur Toleranzbildung auf. Bei alkoholischen Händedesinfektionsmitteln sollte auf den Zusatz weiterer biozider Wirkstoffe bewusst verzichtet werden. Im Hinblick auf eine mögliche Toleranzbildung sind Präparate zur Flächendesinfektion auf Basis von Peroxiden bzw. Natriumhypochlorit (große Flächen) oder Alkoholen (kleine Flächen) vorteilhaft.

Hintergrund

Der Nutzen der indikationsgerechten Antiseptik und Desinfektion zur Prävention nosokomialer Infektionen ist unbestritten. In der Regel umfasst dieser Nutzen auch die Prävention der Übertragung multiresistenter Erreger (MRE).[1] Die gezielte Hände- bzw. Flächendesinfektion sowie Hautantiseptik wird deshalb von der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention (KRINKO) sowie der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für die ambulante und stationäre Patientenversorgung ausdrücklich empfohlen.[2–5] Zur Antiseptik der Haut, Wunden oder Schleimhäute sowie zur Desinfektion der Hände, Flächen bzw. Instrumente werden in der Regel Produkte eingesetzt, die einen oder mehrere biozide Wirkstoffe sowie Hilfsstoffe enthalten, um die gewünschte antimikrobielle Wirkung unter Anwendungsbedingungen zu erzielen.

Bei Produkten auf Basis mehrerer Wirkstoffe wird in den letzten Jahren zunehmend darauf geachtet, ob für einen bestimmten Wirkstoff wie beispielsweise Chlorhexidindigluconat (CHG) ein Patientennutzen tatsächlich wissenschaftlich belegt ist (z. B. Reduktion der Katheter-assoziierten Sepsis nach Hautantiseptik oder Reduktion postoperativer Wundinfektionen nach chirurgischer Händedesinfektion) bzw. welche Risiken mit seiner Anwendung verknüpft sein können. Beispielhaft sei hier die 2016 in den USA getroffene Entscheidung der Food and Drug Administration (FDA) zum Verbot von Triclosan und 18 weiteren bioziden Wirkstoffen für antimikrobielle Waschlotionen im häuslichen Umfeld genannt, die international große Beachtung fand.[6] Einerseits konnten die Hersteller keinen Beleg für die Wirksamkeit von Triclosan und den anderen Wirkstoffen im Sinne eines Gesundheitsnutzens vorweisen, der im Vergleich zu einfachen Waschlotionen ohne antimikrobielle Zusätze zu einer Reduktion von Infektionen führt. Andererseits war bei Triclosan bekannt, dass die Substanz Antibiotikaresistenzen auslösen und hormonähnliche Effekte haben kann. Deshalb wurde für die Substanzen in antimikrobiellen Waschlotionen eine insgesamt negative Nutzen-Risiko-Bewertung ermittelt.[7]

Bakterien können gegenüber bioziden Wirkstoffen in Antiseptika oder Desinfektionsmitteln toleranter werden (z. B. CHG), aber parallel dazu auch gegenüber anderen bioziden Wirkstoffen sowie Antibiotika (Kreuztoleranz bzw. -resistenz).[8] Dabei wird unter „Toleranz“ eine allgemeine Abnahme der Empfind-

lichkeit gegenüber einem bioziden Wirkstoff verstanden.[9] Von einer epidemiologischen Resistenz wird gesprochen, wenn bei eingipfeliger Häufigkeitsverteilung der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) ein Isolat gegenüber dem bioziden Wirkstoff weniger empfindlich ist als 99,9 % der Isolate der gleichen Spezies.[10] Bei einer zweigipfeligen Häufigkeitsverteilung gelten diejenigen Isolate als resistent, die oberhalb der MHK zwischen beiden Gipfeln liegen.[10] Von einer klinisch relevanten „Resistenz" spricht man, wenn die für diese Spezies erwartete Wirkung (z. B. Reduktion um mindestens 5 $\log_{10}$-Stufen) gegenüber dem Isolat nicht mehr erreicht wird, so dass in der Folge die zu Recht erwartete Desinfektionswirkung ggf. nicht vollumfänglich eintritt.[11]

Ein Beispiel für bakterielle Toleranzbildung sei hier genannt. Vor 5 Jahren wurden in Deutschland zahlreiche Tuchspendersysteme für Flächendesinfektionsmittel identifiziert, in denen eine bakterielle Kontamination der Anwendungslösung (meist 0,5 %, Einwirkzeit 1 h) nachgewiesen wurde. Von insgesamt 66 untersuchten Tuchspendern mit Produkten auf Basis oberflächenaktiver biozider Wirkstoffe (z. B. Benzalkoniumchlorid bzw. Glucoprotamin) waren 28 (42,4 %) mit *Achromobacter* spp. oder *Serratia marcescens* kontaminiert, meist hochgradig mit 10^7 Bakterien pro ml. Anwendungslösungen auf Basis von Alkoholen bzw. Aldehyden wiesen keine bakterielle Kontamination auf. Die Isolate hatten sich so gut an manche biozide Wirkstoffe angepasst, dass sie kaum noch durch das Desinfektionsmittel abgetötet wurden bzw. dass sie sogar in der Lage waren, sich in der Anwendungslösung bei Raumtemperatur zu vermehren.[12] Es wurde sogar vermutet, dass in der Neurochirurgie eine Infektion bei einem Patienten durch die kontaminierte Flächendesinfektionslösung ausgelöst wurde, da das Tuchspender- und das Patientenisolat aus dem Liquor die gleiche klonale Zugehörigkeit aufwiesen.[13]

An diesem Beispiel zeigt sich, dass die Anpassungsfähigkeit der Bakterien offenbar von der Art des bioziden Wirkstoffs abhängt. Deshalb stellt sich die Frage, welche bioziden Wirkstoffe aus Desinfektionsmitteln und Antiseptika vermehrt Toleranzen einschließlich Antibiotikaresistenzen bei Bakterien auslösen können und für welche Anwendungen dieser bioziden Wirkstoffe zur Antiseptik bzw. Desinfektion tatsächlich ein Nutzen für den Patienten belegt ist. In der Folge wird bewertet, wie der Selektionsdruck durch eine achtsamere Auswahl von Antiseptika bzw. Desinfektionsmitteln reduziert werden kann, ohne deren Wirksamkeit zu beeinträchtigen.

Methode

Die Arbeit basiert auf einer selektiven Literaturrecherche in den Datenbanken Pubmed und Science-Direct mit den Suchbegriffen „ethanol", „n-propanol", „iso-propanol", „benzalkoniumchloride", „DDAC", „hydrogen peroxide", „peracetic acid", „polihexanid", „glutaraldehyde", „octenidin", „triclosan", „sodium hypochlorite", „silver", „resistance", tolerance", „adaptive response", „efflux pump" und „horizontal gene transfer" für relevante Originalarbeiten im Zeitraum zwischen 1990 und 2018. Darüber hinaus wurden einzelne ältere Veröffentlichungen, Lehrbücher sowie Übersichtsarbeiten berücksichtigt.

Ergebnisse

Insgesamt wurde die Literatur für 15 biozide Wirkstoffe ausgewertet: n-Propanol, Isopropanol, Ethanol, Povidon-Iod (PVP-Iod), Natriumhypochlorit, Peressigsäure, Wasserstoffperoxid, Glutaraldehyd, Benzalkoniumchlorid, CHG, Silber, Octenidindihydrochlorid, Triclosan, Polihexanid und Didecyldimethylammoniumchlorid (DDAC). Beispielhaft werden hier die Ergebnisse für CHG dargestellt, da dieser Wirkstoff für verschiedene Produktarten verwendet wird (z. B. Hautantiseptika, Händedesinfektionsmittel bzw. antiseptische Mundspüllösungen). Schließlich wird ein Überblick über die Ergebnisse der 15 bioziden Wirkstoffe gegeben.

Beispiel Chlorhexidindigluconat

CHG wird seit 1954 als antimikrobiell wirksame Substanz eingesetzt.[14] In der Patientenversorgung findet der Wirkstoff Anwendung in antimikrobiellen Waschlotionen (z. B. 4 % CHG zur Dekolonisation der Haut bei MRE oder zur hygienischen Händewaschung), in Hautantiseptika (z. B. 0,5 % oder 2 % CHG in Kombination mit Alkohol), in Händedesinfektionsmitteln (z. B. 0,5 %–1 % in Kombination mit Alkohol) oder auch in Schleimhaut- bzw. Wund-

antiseptika (z.B. 0,05 %–0,2 % CHG).[15] Für einige klinisch relevante Spezies wurden bereits MHKs zur Feststellung einer epidemiologischen CHG-Resistenz vorgeschlagen (s. Tab. 1).

Spezies	MHK zur Feststellung einer epidemiologischen CHG-Resistenz
Staphylococcus aureus	8 mg/l
Candida albicans, Enterobacter spp.	16 mg/l
Enterococcus faecium	32 mg/l
Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae	64 mg/l

Tab. 1 | Vorgeschlagene minimale Hemmkonzentrationen (MHK) zur Bestimmung einer epidemiologischen Resistenz gegenüber Chlorhexidingluconat (CHG).[10]

Die Mehrzahl der klinischen Isolate ist auf Basis dieser Cut-Off-Werte als CHG-empfindlich einzustufen,[16] doch wurden in der Literatur Isolate oder Stämme auch mit deutlich erhöhter Toleranz beschrieben: für *Staphylococcus aureus* mit einer MHK bis zu 2.500 mg/l[17], für *Candida albicans* bis zu 4.140 mg/l[18], für *Enterobacter* spp. bis zu 1.000 mg/l[19], für *Enterococcus faecium* bis zu 10.000 mg/l[20], für *Enterococcus faecalis* bis zu 2.500 mg/l[21], für *Escherichia coli* bis zu 312 mg/l[17] und für *Klebsiella pneumoniae* mit einer MHK bis zu 10.000 mg/l[22].

Mikrobielle Anpassungsfähigkeit an Chlorhexidindigluconat

Bis 2018 lagen für insgesamt 78 Bakterienspezies Daten in der Literatur vor, aus denen abgeleitet werden kann, ob bzw. wie die Exposition gegenüber CHG-Konzentrationen unterhalb der MHK eine phänotypische zelluläre Veränderung der CHG-Toleranz auslösen kann. Bei Isolaten bzw. Stämmen von 33 Spezies wurde keine Veränderung der Empfindlichkeit festgestellt (42,3 %), bei 25 Spezies kam es zu einer geringen Erhöhung der CHG-Toleranz (MHK-Anstieg: maximal 4-fach; 32,1 %), und bei 20 Spezies zu einer starken Erhöhung der CHG-Toleranz (MHK-Anstieg: > 4-fach; 25,6 %). Von diesen wiesen 8 Spezies eine stabile Veränderung auf, d.h. dass die Toleranz nach Beendigung des Selektionsdrucks durch CHG erhalten blieb. Die stärkste Toleranzbildung wurde bei klinisch relevanten Isolaten wie *E. coli* (bis zu 500-fach toleranter; MHK von 500 mg/l), *S. marcescens* (bis zu 128-fach toleranter; MHK von 2.048 mg/l), *Pseudomonas aeruginosa* (bis zu 32-fach toleranter; MHK von 1.024 mg/l) und *K. pneumoniae* gefunden (bis zu 16-fach toleranter; MHK von 512 mg/l). Insbesondere Gram-negative Spezies können ihre Empfindlichkeit gegenüber CHG stark anpassen. Kreuztoleranzen wurden nach Exposition gegenüber CHG auch gegenüber anderen Wirkstoffen aus Desinfektionsmitteln beschrieben: eine 6-fach–100-fach erhöhte Toleranz gegenüber Triclosan bei insgesamt 12 Bakterienspezies und eine 4-fach–100-fach erhöhte Toleranz gegenüber Benzalkoniumchlorid (u.a. bei *Enterobacter cloacae* und *Klebsiella oxytoca*).[23]

Mechanismen der Wirkstofftoleranz

Die erhöhte Toleranz gegenüber CHG wird teilweise durch Resistenzgene wie das *qacA/B* erklärt.[24] Es findet sich vor allem in Isolaten von Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA), seltener in Isolaten von Methicillin-sensiblen *S. aureus* (MSSA).[15] Diese Resistenzgene finden sich teilweise auf Plasmiden, so dass ihre Weitergabe an andere Bakterienspezies vergleichsweise einfach ist.[25] Verschiedene Effluxpumpen wurden im Kontext mit einer Toleranz gegenüber CHG in Spezies wie *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* bzw. *Acinetobacter baumannii* beschrieben.[9]

Antibiotikaresistenzen

In Laborversuchen können durch CHG vereinzelt neue Antibiotikaresistenzen entstehen, z.B. bei *E. cloacae* (Cefotaxime, Ceftazidime, Imipenem, Sulphamethoxazol, Tetracyclin), *K. pneumoniae* (Colistin), *E. faecalis* (Ceftazidime, Imipenem) sowie *E. faecium* (Imipenem, Tetracyclin, Ampicillin, Cefotaxime, Ceftazidime).[23,26] Diese Antibiotikaresistenz wird unter anderem mit Resistenzgenen wie *qacA/B* bzw. *smr* oder Multiresistenz-Plasmiden erklärt.[27,28]

Ein weiterer Effekt von CHG unterhalb der MHK ist die mehr als 10-fach erhöhte Vancomycin-Resistenz-Genexpression *(vanHAX)* bei einem vanA *E. faecium*.[29] Mit *E. coli* wurde unter Laborbedingungen nachgewiesen, dass der horizontale Gentransfer (Sulfonamidresistenz durch Konjugation) durch CHG signifikant erhöht werden kann.[30]

Überblick zur mikrobiellen Anpassungsfähigkeit an biozide Wirkstoffe

Die Anpassungsfähigkeit der verschiedenen Bakterienspezies gegenüber Wirkstoffkonzentrationen unterhalb der MHK wurde gegenüber 15 häufig eingesetzten bioziden Wirkstoffen unterschiedlich aussagekräftig in der gesichteten Literatur untersucht. **Gegenüber Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, PVP-Iod, Natriumhypochlorit, Peressigsäure, Wasserstoffperoxid und Glutaraldehyd wurde bislang gegenüber keiner Bakterienspezies eine starke und stabile Toleranzentwicklung durch Exposition gegenüber dem jeweiligen Wirkstoff beschrieben.** Bei 7 weiteren Wirkstoffen jedoch konnte in unterschiedlicher Häufigkeit eine starke und stabile Toleranz gegenüber dem untersuchten bioziden Wirkstoff ausgelöst werden (s. Tab. 2). Dabei liegen die meisten Daten für Triclosan (90 Spezies), Benzalkoniumchlorid und CHG vor (jeweils 78 Spezies). Eine starke und stabile Erhöhung der Toleranz zeigte sich nach Exposition gegenüber dem Wirkstoff bei 17,9 % der Spezies mit Benzalkoniumchlorid, bei 14,4 % der Spezies mit Triclosan und bei 10,3 % der Spezies mit CHG. Besonders bedenklich ist dabei, dass hier Spezies mit hoher klinischer Relevanz zu finden sind (s. Tab. 2). Für diese Wirkstoffe ist deshalb besonders darauf zu achten, dass ein Patientennutzen (Reduktion von Infektionen) nachgewiesen werden kann, wenn sie zusätzlich zu einem Hauptwirkstoff wie Alkoholen in Antiseptika bzw. Desinfektionsmitteln eingesetzt werden. Gegenüber den meisten bioziden Wirkstoffen passen sich vorwiegend Gram-negative Spezies stark und stabil an, lediglich bei Polihexanid fanden sich vorwiegend Gram-positive Spezies wie *E. faecalis* und *S. aureus* mit einer starken und stabilen Toleranzbildung. Die Anpassungsfähigkeit gegenüber Silber hängt praktisch immer vom Vorhandensein der verschiedenen Silberresistenzgene in einer Bakterienzelle ab (*SilA, SilE, SilP* oder *SilS*), die sich besonders häufig bei *E. cloacae, K. oxytoca* sowie *K. pneumoniae* finden lassen.[31]

Diskussion

Die Antiseptik und Desinfektion sind wichtige Elemente, auch um die Übertragung Antibiotika-resistenter Bakterien in der Patientenversorgung zu verhindern. Deshalb ist die Wirksamkeit dieser Produkte durch die Auswahl geeigneter Wirk- und Hilfsstoffe sicherzustellen. Da für einige biozide Wirkstoffe, die in Antiseptika bzw. Desinfektionsmitteln

Wirkstoff	Anzahl untersuchter Spezies	Relativer Anteil der Isolate bzw. Stämme einer Spezies mit einer starken und stabilen Toleranzbildung	Beispiele von Spezies mit klinischer Relevanz
Triclosan	90	14,4 %	*A. baumannii* *E. coli* *K. pneumoniae* *S. aureus*
Benzalkoniumchlorid	78	17,9 %	*A. baumannii* *E. coli* *P. aeruginosa* *S. aureus*
Chlorhexidindigluconat	78	10,3 %	*E. coli* *K. pneumoniae* *P. aeruginosa* *S. marcescens* *S. aureus* *S. maltophilia*
Polihexanid	55	3,6 %	*E. faecalis* *S. aureus*
DDAC	49	2 %	*P. aeruginosa*
Silber	20	20 %	*E. cloacae* *E. coli* *K. pneumoniae* *K. oxytoca*
Octenidindihydrochlorid	3	33 %	*P. aeruginosa*

Tab. 2 | Relative Häufigkeit von Isolaten bzw. Stämmen von Bakterienspezies, die mit einer starken und stabilen Toleranzbildung gegenüber dem bioziden Wirkstoff reagieren.[9]

verwendet werden, eine Toleranzbildung gegenüber dem Wirkstoff bzw. sogar eine Resistenzbildung gegenüber Antibiotika beschrieben wurde, ist eine kritische Betrachtung von Wirkstoffkombinationen sinnvoll. Denn ein biozider Wirkstoff, der bei Bakterienspezies mit großer klinischer Relevanz starke und stabile Toleranzen auslösen kann, jedoch keinen wesentlichen Beitrag zur Wirksamkeit leistet bzw. keinen Nutzen für den Patienten aufweist, ist verzichtbar. Deshalb ist es wünschenswert, dass das Potenzial der Toleranzentwicklung durch einzelne Wirkstoffe bei der Zulassung von Antiseptika und Desinfektionsmitteln zukünftig stärker berücksichtigt wird. Für die Zulassung neuer Produkte zur Antiseptik bzw. Desinfektion auf Basis mehrerer biozider Wirkstoffe kann das bedeuten, für jeden der Wirkstoffe eine eigene Wirksamkeit innerhalb der Formulierung zu belegen *(vehicle control)*, d. h. die Wirksamkeit des Produkts wird vergleichend mit bzw. ohne diesen Wirkstoff untersucht. Auf diese Weise kann für jeden einzelnen Wirkstoff ein wesentlicher Beitrag zur Wirksamkeit in einer Formulierung nachgewiesen werden. Idealerweise sollte darüber hinaus ein Patientennutzen für einen zusätzlichen Wirkstoff zu erwarten sein (Literaturnachweis) bzw. in neuen Studien nachgewiesen sein.

Antiseptic stewardship in der klinischen Praxis

Analog zu *Antibiotic stewardship* kann beim *Antiseptic stewardship* durch eine bewusste Auswahl biozider Wirkstoffe zur Antiseptik bzw. Desinfektion der tägliche Selektionsdruck im patientennahen Umfeld ohne Einbußen bei der antimikrobiellen Wirksamkeit gesenkt werden.[8] Dazu einige Beispiele:

Hautantiseptika

Die folgenden bioziden Wirkstoffe können zusätzlich zum Alkohol in Hautantiseptika vorhanden sein: CHG, Octenidindihydrochlorid, PVP-Iod oder Benzalkoniumchlorid. Das Risiko der starken und stabilen Toleranzbildung ist besonders bei Benzalkoniumchlorid und CHG hoch. Für Octenidindihydrochlorid und PVP-Iod liegen bislang nur wenige Daten vor. Ein Patientennutzen wurde für 2 % CHG in 70 % Isopropanol zur Hautantiseptik vor Operationen belegt (signifikant weniger postoperative Wundinfektionen), weshalb diese Kombination von der WHO empfohlen wird.[32–35] Ein Nutzen ist auch für CHG in Alkohol zur Prävention Katheter-assoziierter Septikämien belegt.[36] Für Octenidindihydrochlorid (0,1 %) ist ein Patientennutzen zur Prävention Katheter-assoziierter Septikämien wahrscheinlich.[37,38] Zur Prävention postoperativer Wundinfektionen liegen für Octenidindihydrochlorid bislang keine Erkenntnisse vor. Ein alkoholisches Hautantiseptikum mit Benzalkoniumchlorid zeigt keine nennenswerte antimikrobielle Wirkung auf der Haut im Sinne einer remanenten Wirkung.[38] Ein Patientennutzen ist für das niedrig dosierte Benzalkoniumchlorid nicht nachgewiesen, die Nutzen-Risiko-Bewertung ist nach heutigem Erkenntnisstand für diesen bioziden Wirkstoff in einem alkoholischen Hautantiseptikum somit negativ.

Die Empfehlungen der KRINKO lassen Interpretationsspielraum bezüglich der Auswahl zusätzlicher Wirkstoffe in Hautantiseptika zu. So werden die zusätzlichen Wirkstoffe Octenidindihydrochlorid und CHG bei der Anlage eines peripheren Venenkatheters (PVK) optional empfohlen, bei der Pflege des PVK jedoch definitiv empfohlen, allerdings ohne Konzentrationsangaben.[5] Bei der Anlage eines zentralen Venenkatheters (ZVK) werden alkoholische Produkte mit 2 % CHG oder 0,1 % Octenidindihydrochlorid empfohlen, bei der ZVK-Pflege werden beide Substanzen empfohlen, jedoch ohne Konzentrationsangabe.[5] Für die Hautantiseptik vor Operationen findet sich keine klare Empfehlung für diese zusätzlichen Wirkstoffe, lediglich die Feststellung, dass ihr Zusatz eine Wirkung hat.[4] Eine pragmatische Lösung könnte die Anwendung eines alkoholischen Hautantiseptikums mit 2 % CHG vor Operationen sein, da hier ein Patientennutzen belegt ist und die Anwendung pro Patient nur selten wiederholt wird (geringerer kumulativer Selektionsdruck). Für die Anlage oder Pflege von Gefäßkathetern könnte alternativ die Anwendung eines alkoholischen Hautantiseptikums mit 0,1 % Octenidindihydrochlorid in Betracht gezogen werden, da hier ein Patientennutzen tendenziell belegt ist und die Anwendung pro Patient durchaus öfter durchgeführt wird (höherer kumulativer Selektionsdruck). Alkoholische Hautantiseptika, die niedrig dosiertes Benzalkoniumchlorid enthalten, sollten wegen der möglichen Toleranzbildung gegenüber Benzalkoniumchlorid nicht routinemäßig verwendet werden.

Wundantiseptika

Im Hinblick auf eine mögliche Toleranzentwicklung gelten nach heutigem Kenntnisstand Wasserstoffperoxid, Natriumhypochlorit sowie PVP-Iod als besonders vorteilhaft gegenüber CHG, Silber bzw. Octenidindihydrochlorid, da bei diesen Substanzen bislang gegenüber keiner Bakterienspezies eine starke Toleranzentwicklung gegenüber diesen Wirkstoffen nachgewiesen wurde. Gegenüber Polihexanid wurden zwar starke und stabile Anpassungsreaktionen beschrieben, doch in vergleichsweise geringem Ausmaß und nur bei Gram-positiven Spezies. Bei einem möglichen Austausch der Wundantiseptika gilt es zu beachten, dass die Wirksamkeit und lokale Verträglichkeit des neuen Produkts mindestens vergleichbar sind.

Händedesinfektionsmittel

Die folgenden bioziden Wirkstoffe können zusätzlich zum Alkohol in Händedesinfektionsmittel vorhanden sein: Benzalkoniumchlorid, CHG, Mecetroniumetilsulfat, Octenidindihydrochlorid oder ortho-Phenylphenol.[9] **Weder zur hygienischen noch zur chirurgischen Händedesinfektion wurde jemals unter Anwendungsbedingungen eine klinisch relevante Wirksamkeit remanenter Wirkstoffe nachgewiesen, die signifikant über die der Alkohole hinaus geht.[39] Ein Patientennutzen wurde für diese zusätzlichen Wirkstoffe noch nie nachgewiesen.** Der fehlende Nutzen für CHG in alkoholischen Händedesinfektionsmitteln wird von der WHO in der Empfehlung zur Prävention postoperativer Wundinfektionen bestätigt.[32] Deshalb ist die Empfehlung der KRINKO nur sinnvoll und sollte konsequent umgesetzt werden:

- Hygienischen Händedesinfektion: Präparate mit Zusatz antimikrobiell remanent wirksamer Wirkstoffe sind *nicht zu empfehlen,* da dadurch keine verbesserte Wirksamkeit erreichbar ist, aber das Risiko von Nebenwirkungen ansteigt.[3]

- Chirurgische Händedesinfektion: Der Zusatz eines remanent wirksamen Antiseptikums ist nicht erforderlich und erhöht das Risiko von Nebenwirkungen.[4]

Das ideale Händedesinfektionsmittel enthält somit eine ausreichend wirksame Konzentration an Alkoholen, Hautpflegestoffe und Wasser, verfügt über eine hohe Akzeptanz beim Anwender und eine gute Hautverträglichkeit, insbesondere bei häufiger Anwendung. Auf alkoholische Händedesinfektionsmittel, die weitere biozide Wirkstoffe enthalten, sollte bewusst verzichtet werden.

Flächendesinfektionsmittel

Für die routinemäßige Flächendesinfektion werden häufig Präparate auf Basis quartärer Ammoniumverbindungen wie Benzalkoniumchlorid oder DDAC eingesetzt. Insbesondere für Benzalkoniumchlorid ist eine starke und stabile Toleranzentwicklung bei recht vielen, vor allem Gram-negativen Spezies beschrieben worden. Präparate auf Basis von Peroxiden bzw. Natriumhypochlorit (große Flächen) oder Alkoholen (kleine Flächen) sind im Hinblick auf eine mögliche Toleranzbildung vorteilhaft. Durch die Verwendung von nachweislich wirksamen Flächendesinfektionsmitteln auf dieser Wirkstoffbasis kann der Selektionsdruck reduziert werden. Dabei ist zu beachten, dass die Wirksamkeit (auch unter organischer Belastung), Anwenderakzeptanz und Materialverträglichkeit des eingesetzten Produkts mit dem Vorgängerprodukt vergleichbar sind.

Literatur

1 Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, Monronga P, Sauvan V, Touveneau S, Perneger TV. Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. Lancet 2000, 356, 1307-1312.

2 WHO. Who guidelines on hand hygiene in health care. First global patient safety challenge clean care is safer care. WHO: Geneva, 2009.

3 KRINKO am Robert Koch Institut. Händehygiene in einrichtungen des Gesundheitswesens. Bundesgesundheitsbl 2016, 59, 1189-1220.

4 KRINKO am Robert Koch Institut. Prävention postoperativer Wundinfektionen. Bundesgesundheitsblatt 2018, 61, 448-473.

5 KRINKO am Robert Koch Institut. Prävention von Infektionen, die von Gefäßkathetern ausgehen. Bundesgesundheitsblatt 2017, 60, 171-215.

6 McNamara PJ, Levy SB. Triclosan: An instructive tale. Antimicrob Agents Chemother 2016, 60, 7015-7016.

7 Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Safety and effectiveness of consumer antiseptics, topical antimicrobial drug products for over-the-counter human use. Fed Reg 2016, 81, 61106-61130.

8 Kampf G. Challenging biocide tolerance with antiseptic stewardship. J Hosp Infect 2018, 100, e37-e39.

9 Kampf G. Antiseptic stewardship: Biocide resistance and clinical implications. Springer International Publishing: Cham, 2018.

10 Morrissey I, Oggioni MR, Knight D, Curiao T, Coque T, Kalkanci A, Martinez JL. Evaluation of epidemiological cut-off values indicates that biocide resistant subpopulations are uncommon in natural isolates of clinically-relevant microorganisms. PLoS One 2014, 9, e86669.

11 Russell AD. Biocide use and antibiotic resistance: The relevance of laboratory findings to clinical and environmental situations. Lancet Infect Dis 2003, 3, 794-803.

12 Kampf G, Degenhardt S, Lackner S, Jesse K, von Baum H, Ostermeyer C. Poorly processed reusable surface disinfection tissue dispensers may be a source of infection. BMC Infect Dis 2014, 14, 37.

13 Kupfahl C, Walther M, Wendt C, von Baum H. Identical Achromobacter strain in reusable surface disinfection tissue dispensers and a clinical isolate. Infect Control Hosp Epidemiol 2015, 36, 1362-1364.

14 Davies GE, Francis J, Martin AR, Rose FL, Swain G. 1:6-di-4'-chlorophenyldiguanidohexane („hibitane"*). Laboratory investigation of a new antibacterial agent of high potency. Br J Pharmacol 1954, 9, 192-196.

15 Kampf G. Acquired resistance to chlorhexidine – is it time to establish an "antiseptic stewardship" initiative? J Hosp Infect 2016, 94, 213-227.

16 Kampf G. Chlorhexidine digluconate. In Antiseptic stewardship: Biocide resistance and clinical implications, Kampf, G., Ed. Springer International Publishing: Cham, 2018, pp 429-534.

17 Dominciano LCC, Oliveira CAF, Lee SH, Corassin, CH. Individual and combined antimicrobial activity of oleuropein and chemical sanitizers. J Food Chem Nanotechnol 2016, 2, 124-127.

18 Yadav P, Chaudhary S, Saxena RK, Talwar S, Yadav S. Evaluation of antimicrobial and antifungal efficacy of chitosan as endodontic irrigant against enterococcus faecalis and Candida albicans biofilm formed on tooth substrate. Journal of clinical and experimental dentistry 2017, 9, e361-e367.

19 Herruzo-Cabrera R, Garcia-Torres V, Rey-Calero J, Vizcaino-Alcaide MJ. Evaluation of the penetration strength, bactericidal efficacy and spectrum of action of several antimicrobial creams against isolated microorganisms in a burn centre. Burns: journal of the International Society for Burn Injuries 1992, 18, 39-44.

20 Ulusoy AT, Kalyoncuoglu E, Reis A, Cehreli ZC. Antibacterial effect of n-acetylcysteine and taurolidine on planktonic and biofilm forms of Enterococcus faecalis. Dental traumatology: official publication of International Association for Dental Traumatology 2016, 32, 212-218.

21 Valenzuela AS, Benomar N, Abriouel H, Canamero MM, Lopez RL, Galvez A. Biocide and copper tolerance in enterococci from different sources. J Food Prot 2013, 76, 1806-1809.

22 Mengistu Y, Erge W, Bellete B. In vitro susceptibility of gram-negative bacterial isolates to chlorhexidine gluconate. East African medical journal 1999, 76, 243-246.

23 Gadea R, Glibota N, Perez Pulido R, Galvez A, Ortega E. Adaptation to biocides cetrimide and

chlorhexidine in bacteria from organic foods: Association with tolerance to other antimicrobials and physical stresses. Journal of agricultural and food chemistry 2017, 65, 1758-1770.

24 Reich PJ, Boyle MG, Hogan PG, Johnson AJ, Wallace MA, Elward AM, Warner BB, Burnham CD, Fritz SA. Emergence of community-associated methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains in the neonatal intensive care unit: An infection prevention and patient safety challenge. Clin Microbiol Infect 2016, 22, 645. e641–645.e648.

25 Johnson RC, Schlett CD, Crawford K, Lanier JB, Merrell DS, Ellis MW. Recurrent methicillin-resistant Staphylococcus aureus cutaneous abscesses and selection of reduced chlorhexidine susceptibility during chlorhexidine use. J Clin Microbiol 2015, 53, 3677-3682.

26 Wand ME, Bock LJ, Bonney LC, Sutton JM. Mechanisms of increased resistance to chlorhexidine and cross-resistance to colistin following exposure of Klebsiella pneumoniae clinical isolates to chlorhexidine. Antimicrob Agents Chemother 2017, 61, e01162-01116.

27 Wand ME, Baker KS, Benthall G, McGregor H, McCowen JW, Deheer-Graham A, Sutton JM. Characterization of pre-antibiotic era Klebsiella pneumoniae isolates with respect to antibiotic/disinfectant susceptibility and virulence in Galleria mellonella. Antimicrob Agents Chemother 2015, 59, 3966-3972.

28 McNeil JC, Kok EY, Vallejo JG, Campbell JR, Hulten KG, Mason EO, Kaplan SL. Clinical and molecular features of decreased chlorhexidine susceptibility among nosocomial Staphylococcus aureus isolates at texas children's hospital. Antimicrob Agents Chemother 2016, 60, 1121-1128.

29 Bhardwaj P, Ziegler E, Palmer KL. Chlorhexidine induces vanA-type vancomycin resistance genes in enterococci. Antimicrob Agents Chemother 2016, 60, 2209-2221.

30 Jutkina J, Marathe NP, Flach CF, Larsson DGJ. Antibiotics and common antibacterial biocides stimulate horizontal transfer of resistance at low concentrations. The Science of the total environment 2017, 616-617, 172-178.

31 Kampf G. Silver. In Antiseptic stewardship: Biocide resistance and clinical implications, Kampf G, Ed. Springer International Publishing: Cham, 2018, pp 563-607.

32 WHO. Global guidelines for the prevention of surgical site infections. WHO: Geneva, 2016.

33 Harnoss JC, Assadian O, Kramer A, Probst P, Muller-Lantzsch C, Scheerer L, Bruckner T, Diener MK, Buchler MW, Ulrich AB. Comparison of chlorhexidine-isopropanol with isopropanol skin antisepsis for prevention of surgical-site infection after abdominal surgery. The British journal of surgery 2018, 105, 893-899.

34 Darouiche RO, Wall MJ, Itani KM, Otterson MF, Webb AL, Carrick MM, Miller HJ, Awad SS, Crosby CT, Mosier MC, et al. Chlorhexidine-alcohol versus povidone-iodine for surgical-site antisepsis. N Engl J Med 2010, 362, 18-26.

35 Tuuli MG, Liu J, Stout MJ, Martin S, Cahill AG, Odibo AO, Colditz GA, Macones GA. A randomized trial comparing skin antiseptic agents at cesarean delivery. N Engl J Med 2016, 374, 647-655.

36 Mimoz O, Lucet JC, Kerforne T, Pascal J, Souweine B, Goudet V, Mercat A, Bouadma L, Lasocki S, Alfandari S, et al. Skin antisepsis with chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (clean): An open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial. Lancet 2015, 386, 2069-2077.

37 Dettenkofer M, Wilson C, Gratwohl A, Schmoor C, Bertz H, Frei R, Heim D, Luft D, Schulz S, Widmer AF. Skin disinfection with octenidine dihydrochloride for central venous catheter site care: A double-blind, randomized, controlled trial. Clin Microbiol Infect 2010, 16, 600-606.

38 Lutz JT, Diener IV, Freiberg K, Zillmann R, Shah-Hosseini K, Seifert H, Berger-Schreck B, Wisplinghoff H. Efficacy of two antiseptic regimens on skin colonization of insertion sites for two different catheter types: A randomized, clinical trial. Infection 2016, 44, 707-712.

39 Kampf G, Kramer A, Suchomel M. Lack of sustained efficacy for alcohol-based surgical hand rubs containing "residual active ingredients" according to en 12791. J Hosp Infect 2017, 95, 163-168.

Autor
Prof. Dr. Günter Kampf

Institut für Hygiene und Umweltmedizin
Universitätsmedizin Greifswald

Korrespondenz: guenter.kampf@uni-greifswald.de

Vorgeschlagene Zitierweise
Kampf G. Bedeutung und Häufigkeit von Toleranzen gegenüber bioziden Wirkstoffen in Antiseptika und Desinfektionsmitteln

Epid Bull 2020;39:12-20 | DOI 10.25646/7062

(Dieser Artikel ist online vorab am 17.8.2020 erschienen.)

Interessenskonflikte
Der Autor hat für Vorträge und Beratung Honorare von Dr. Schumacher GmbH erhalten.

Zoonotische Bedeutung von MRE (ZooM): FAQs an der Schnittstelle von Veterinär-/Humanmedizin

Empfehlungen für den ÖGD und die Allgemeinbevölkerung

Das Projekt ZooM

Im Rahmen des Projekts ZooM wurden häufig gestellte Fragen (FAQ) zum Thema multiresistente Erreger (MRE) an der Schnittstelle von Veterinär- und Humanmedizin erstellt, welche als Informationen und Handlungsempfehlungen für den Öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD) und für die Allgemeinbevölkerung veröffentlicht wurden. Informationen zu diesem Thema für den privaten Bereich und nichtmedizinischen Einrichtungen fehlten bislang.

Das Projekt wird vom Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) geleitet und durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Zuge der Nationalen Forschungsplattform für Zoonosen gefördert.

Wo kann ich die FAQs finden?

Die FAQs und alle Informationen zum Projekt sind online unter www.lgl.bayern.de/zoom einzusehen.

Beispiel-FAQs aus dem Fragenkatalog

- Welche Übertragungswege gibt es für MRE zwischen Menschen und Tieren?
- Sollten Tiere (z. B. Heim- oder Nutztiere) auf MRE gescreent werden und wie sollte im Falle einer Besiedelung bzw. einer Infektion gehandelt werden?
- Welche Empfehlungen sollten beachtet werden, um das Risiko einer Übertragung von MRE zwischen Menschen und Tieren in Kindertagesstätten zu minimieren?

Wir freuen uns über Feedback!
Gerne können Sie an der Evaluation der FAQs teilnehmen: https://bit.ly/34uxlfh
Oder schreiben Sie uns eine E-Mail an: zoom@lgl.bayern.de



Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten

38. Woche 2020 (Datenstand: 23. September 2020)

Ausgewählte gastrointestinale Infektionen

	Campylobacter- Enteritis			Salmonellose			EHEC-Enteritis			Norovirus-Gastroenteritis			Rotavirus-Gastroenteritis		
	2020		2019	2020		2019	2020		2019	2020		2019	2020		2019
	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.
Baden-Württemberg	53	2.834	3.855	31	757	991	2	92	180	3	1.994	4.644	4	292	1.397
Bayern	117	4.449	5.570	35	807	1.241	3	144	179	10	3.705	7.170	8	702	3.405
Berlin	18	1.331	2.048	4	203	388	0	53	75	2	1.001	2.647	0	255	2.960
Brandenburg	29	1.441	1.546	7	281	339	0	31	36	10	1.595	2.364	5	268	3.739
Bremen	3	216	336	0	32	36	1	6	2	0	85	255	0	41	166
Hamburg	4	761	1.325	0	82	239	0	25	33	0	432	979	0	116	1.169
Hessen	44	2.292	3.109	11	354	705	2	26	43	7	1.275	3.331	2	256	1.386
Mecklenburg-Vorpommern	30	1.286	1.316	1	148	302	1	31	34	2	985	2.004	4	185	1.525
Niedersachsen	87	3.045	3.960	18	536	967	2	145	170	11	2.219	4.613	4	462	3.289
Nordrhein-Westfalen	157	7.984	10.951	44	1.146	1.987	5	176	244	7	5.463	11.541	13	1.079	4.098
Rheinland-Pfalz	50	2.100	2.759	18	357	557	2	50	115	3	1.178	3.431	7	150	1.057
Saarland	6	623	804	2	84	87	0	5	8	2	217	644	2	80	286
Sachsen	89	3.209	3.630	18	508	613	0	59	96	31	2.983	5.564	10	826	4.342
Sachsen-Anhalt	33	1.254	1.261	5	356	409	0	47	63	4	1.534	3.081	3	264	1.892
Schleswig-Holstein	25	1.292	1.711	3	97	269	1	44	50	0	634	1.281	1	180	1.047
Thüringen	43	1.414	1.567	9	430	533	0	19	44	11	1.618	2.743	7	424	2.459
Deutschland	**788**	**35.531**	**45.748**	**206**	**6.178**	**9.663**	**19**	**953**	**1.372**	**103**	**26.918**	**56.292**	**70**	**5.580**	**34.217**

Ausgewählte Virushepatitiden und respiratorisch übertragene Krankheiten

	Hepatitis A			Hepatitis B			Hepatitis C			Tuberkulose			Influenza		
	2020		2019	2020		2019	2020		2019	2020		2019	2020		2019
	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.
Baden-Württemberg	1	27	51	14	956	1.220	16	627	798	10	429	443	2	23.932	18.841
Bayern	0	57	69	15	934	1.431	14	566	765	7	439	547	0	55.021	45.747
Berlin	0	28	68	5	310	392	6	156	205	0	225	273	0	5.616	6.117
Brandenburg	0	18	32	0	67	104	1	44	54	1	63	76	0	5.867	6.002
Bremen	1	3	7	1	86	87	1	32	29	1	48	41	0	367	391
Hamburg	0	13	32	1	74	101	3	69	106	2	137	160	0	3.900	4.716
Hessen	0	30	51	10	438	539	4	273	323	4	381	422	1	8.902	10.489
Mecklenburg-Vorpommern	0	9	15	0	25	52	0	23	31	1	39	37	0	3.672	6.738
Niedersachsen	0	30	52	6	402	453	6	300	368	3	224	282	1	10.482	11.059
Nordrhein-Westfalen	2	103	168	20	1.004	1.176	16	787	1.001	15	636	811	1	26.150	25.623
Rheinland-Pfalz	0	26	37	8	261	340	4	131	199	5	136	156	1	8.212	7.734
Saarland	0	2	13	2	54	48	2	32	48	0	37	33	0	1.714	817
Sachsen	0	12	22	0	137	172	0	122	153	1	93	125	0	20.266	22.562
Sachsen-Anhalt	0	13	6	2	75	105	0	45	86	3	55	104	0	6.926	10.854
Schleswig-Holstein	1	7	17	7	170	216	4	143	178	2	98	86	0	4.056	5.305
Thüringen	0	9	29	1	54	88	0	40	48	1	44	47	0	9.357	6.263
Deutschland	**5**	**387**	**669**	**92**	**5.047**	**6.524**	**77**	**3.390**	**4.392**	**56**	**3.084**	**3.643**	**6**	**194.440**	**189.258**

Allgemeiner Hinweis: Das Zentrum für tuberkulosekranke und -gefährdete Menschen in Berlin verwendet veraltete Softwareversionen, die nicht gemäß den aktuellen Falldefinitionen des RKI gemäß § 11 Abs. 2 IfSG bewerten und übermitteln.

Ausgewählte impfpräventable Krankheiten

	Masern			Mumps			Röteln			Keuchhusten			Windpocken		
	2020		2019	2020		2019	2020		2019	2020		2019	2020		2019
	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.
Baden-Württemberg	0	23	72	0	57	32	0	0	0	0	293	630	17	1.662	2.762
Bayern	0	12	72	1	49	73	0	2	2	1	780	1.760	40	2.157	4.015
Berlin	0	3	22	0	57	26	0	0	3	1	125	298	8	487	1.223
Brandenburg	0	0	2	1	6	9	0	0	0	0	155	292	3	271	424
Bremen	0	0	1	0	1	6	0	1	0	0	40	57	2	102	206
Hamburg	0	0	18	0	14	9	0	0	0	0	72	237	11	257	401
Hessen	0	8	27	0	22	38	0	0	1	0	240	432	1	511	900
Mecklenburg-Vorpommern	0	0	0	0	1	3	0	0	0	0	117	306	1	99	163
Niedersachsen	0	1	82	1	20	31	1	1	2	0	152	335	9	619	1.120
Nordrhein-Westfalen	0	19	129	0	46	78	0	1	7	4	433	1.356	17	1.513	3.222
Rheinland-Pfalz	0	6	36	0	16	30	0	0	0	0	121	292	5	304	557
Saarland	0	2	0	0	1	3	0	1	1	0	26	37	1	46	92
Sachsen	0	0	16	0	2	7	0	1	0	0	129	649	6	700	1.380
Sachsen-Anhalt	0	0	4	0	4	6	0	0	0	1	178	384	3	98	186
Schleswig-Holstein	0	0	5	0	7	25	0	0	1	0	92	148	2	366	428
Thüringen	0	0	5	0	7	3	0	0	0	0	236	435	2	142	275
Deutschland	**0**	**74**	**491**	**3**	**310**	**379**	**1**	**7**	**17**	**7**	**3.189**	**7.648**	**128**	**9.334**	**17.354**

Erreger mit Antibiotikaresistenz und *Clostridioides-difficile*-Erkrankung

	Acinetobacter-Infektion oder -Kolonisation (*Acinetobacter* mit Carbapenem-Nichtempfindlichkeit[1])			Enterobacteriaceae-Infektion oder -Kolonisation (Enterobacteriaceae mit Carbapenem-Nichtempfindlichkeit[1])			*Clostridioides-difficile*-Erkrankung, schwere Verlaufsform			Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA), invasive Infektion		
	2020		2019	2020		2019	2020		2019	2020		2019
	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.	38.	1.–38.	1.–38.
Baden-Württemberg	1	38	54	1	288	337	2	58	144	1	34	61
Bayern	0	37	54	5	342	441	2	150	216	2	56	156
Berlin	0	34	51	2	175	248	1	53	61	1	52	53
Brandenburg	0	7	10	2	58	67	0	52	69	0	27	48
Bremen	0	1	5	0	19	26	0	5	9	0	12	29
Hamburg	0	16	30	1	59	89	0	10	20	0	15	26
Hessen	1	44	78	7	376	437	2	87	103	2	48	60
Mecklenburg-Vorpommern	0	1	1	0	32	37	4	53	51	0	33	48
Niedersachsen	2	31	34	2	197	180	2	131	171	1	122	176
Nordrhein-Westfalen	5	101	134	24	736	739	8	358	476	2	282	465
Rheinland-Pfalz	0	8	16	4	117	145	1	38	42	0	21	42
Saarland	0	2	1	1	23	42	0	0	3	0	10	8
Sachsen	1	15	26	1	112	161	0	82	140	2	73	117
Sachsen-Anhalt	0	8	5	2	112	127	2	118	105	0	47	76
Schleswig-Holstein	0	10	11	2	76	64	0	23	38	0	27	34
Thüringen	0	3	6	2	56	102	0	40	58	0	29	34
Deutschland	**10**	**356**	**516**	**56**	**2.778**	**3.242**	**24**	**1.258**	**1.706**	**11**	**888**	**1.433**

[1] oder bei Nachweis einer Carbapenemase-Determinante

Weitere ausgewählte meldepflichtige Infektionskrankheiten

Krankheit	2020		2019
	38.	1.–38.	1.–38.
Adenovirus-Konjunktivitis	0	166	515
Botulismus	0	1	6
Brucellose	0	17	27
Chikungunyavirus-Erkrankung	0	23	58
Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	0	5	73
Denguefieber	0	185	827
Diphtherie	0	15	6
Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)	2	566	369
Giardiasis	27	1.311	2.504
Haemophilus influenzae, invasive Infektion	0	432	689
Hantavirus-Erkrankung	6	144	1.328
Hepatitis D	0	10	49
Hepatitis E	37	2.553	2.836
Hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS)	0	39	59
Kryptosporidiose	35	803	1.230
Legionellose	22	987	1.070
Lepra	0	0	1
Leptospirose	0	80	96
Listeriose	9	397	414
Meningokokken, invasive Erkrankung	0	128	196
Ornithose	0	11	6
Paratyphus	0	8	32
Q-Fieber	0	38	121
Shigellose	0	121	455
Trichinellose	0	1	3
Tularämie	0	13	35
Typhus abdominalis	0	26	66
Yersiniose	30	1.486	1.506
Zikavirus-Erkrankung	0	6	9

In der wöchentlich veröffentlichten aktuellen Statistik werden die gemäß IfSG an das RKI übermittelten Daten zu meldepflichtigen Infektionskrankheiten veröffentlicht. Es werden nur Fälle dargestellt, die in der ausgewiesenen Meldewoche im Gesundheitsamt eingegangen sind, dem RKI bis zum angegebenen Datenstand übermittelt wurden und die Referenzdefinition erfüllen (s. www.rki.de/falldefinitionen).

Hinweis in eigener Sache

Für das Redaktionsteam des Epidemiologischen Bulletins ist eine Redaktionsstelle ausgeschrieben

Zu den Aufgaben gehören u.a.:

- Unterstützung der Redaktionsleitung bei der Planung der wöchentlichen Ausgaben des Epidemiologischen Bulletins
- Erarbeiten und redaktionelles Bearbeiten von wissenschaftlichen Manuskripten für das Epidemiologische Bulletin
- Beobachten der Publikationstätigkeit von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern des RKI und weiterer einschlägiger Forschungsstätten
- Besuch von wissenschaftlichen Tagungen, Recherche von und Vorschläge für Themen
- Bearbeitung von wissenschaftlichen Manuskripten für das Bundesgesundheitsblatt und Vertretung der Redaktion des Bundesgesundheitsblatts
- Mitwirkung an der weiteren Entwicklung und Optimierung der medizinischen Fachinformation des RKI

Folgende Voraussetzungen sind erwünscht:

- abgeschlossenes wissenschaftliches Hochschulstudium der Humanmedizin, Veterinärmedizin, Biologie oder eines verwandten Fachgebietes (Master/Universitätsdiplom/3. Staatsexamen)
- Sicherheit in der deutschen Sprache in Bezug auf Rechtschreibung und Grammatik in Wort und Schrift, gutes schriftliches und mündliches Ausdrucksvermögen
- Erfahrung in der Bearbeitung medizinischer/wissenschaftlicher Manuskripte sowie Erfahrungen im wissenschaftlichen Publizieren
- Kenntnisse in der Epidemiologie (vorzugsweise Infektionsepidemiologie) und Public Health sind vorteilhaft
- Berufliche Erfahrungen in einer Redaktion sind von Vorteil
- Sprachkenntnisse (CEFR-Niveau): Deutsch C2 (exzellente, annähernd muttersprachliche Kenntnisse), Englisch mindestens B2 (selbstständige Sprachverwendung)

Die Stelle ist bis zum 31.12.2022 befristet. Weitere Informationen finden sich unter: www.rki.de/DE/Content/Service/Stellen/Angebote/2020/94_20.html.

Eine Bewerbung sollte unter www.interamt.de (StellenID 620777, Kennziffer 94/20) erfolgen. Bewerbungsfrist ist der 13.10.2020.

Wir freuen uns auf Ihre Bewerbungen.

Das Redaktionsteam des Epidemiologischen Bulletins.